

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 6 月 23 日 (23.06.2005)

PCT

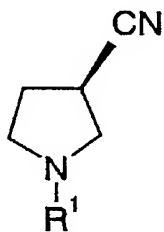
(10) 国際公開番号
WO 2005/056526 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 207/09, 207/12, 207/16, 207/20, C07B 53/00 // C07M 7:00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/014368
- (22) 国際出願日: 2004 年 9 月 30 日 (30.09.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2003-415398
2003 年 12 月 12 日 (12.12.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 番 10 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤田 征夫 (FUJITA, Masao) [JP/JP]; 〒9338511 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 第一ファインケミカル株式会社内 Toyama (JP). 北川 豊 (KITAGAWA, Yutaka) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 武藤 真 (MUTO, Makoto) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

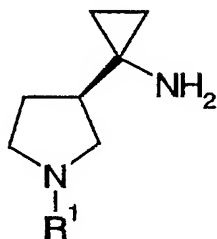
(54) Title: INTERMEDIATES FOR THE PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE CYCLOPROPYLAMINE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PRODUCTION OF THE INTERMEDIATES

(54) 発明の名称: 光学活性なシクロプロピルアミン誘導体の製造中間体およびその製造法



(3)

(57) Abstract: Provided are a process for the production of intermediates from which optically active cyclopropylamine derivatives (6) can be easily synthesized by a short operation without optical resolution; and such intermediates. A process for the production of optically active compounds represented by the general formula (4) or salts thereof: (4) (wherein R¹ is an amino-protecting group), characterized by reacting an optically active compound represented by the general formula (3): (3) (wherein R¹ is as defined above) with a reagent prepared from both a titanium(IV) reagent and an alkyl-metal compound, if necessary, in the presence of a Lewis acid.



(4)

[続葉有]



WO 2005/056526 A1



DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

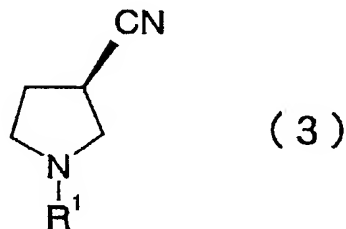
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

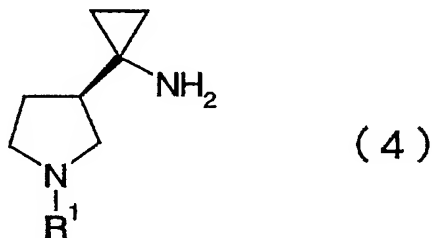
短工程でかつ光学分割することなく光学活性シクロプロピルアミン誘導体(6)を容易に合成できる製造中間体の製造方法およびその製造中間体の提供。

式(3)



(式中、R¹はアミノ基の保護基を示す。)

で表される光学活性体に、チタニウム(IV)試薬とアルキル金属化合物とから調製される反応試剤を、所望によりルイス酸の存在下において、反応させることを特徴とする式(4)



(式中、R¹は前記と同じものを示す。)

で表される光学活性体またはその塩の製造方法。

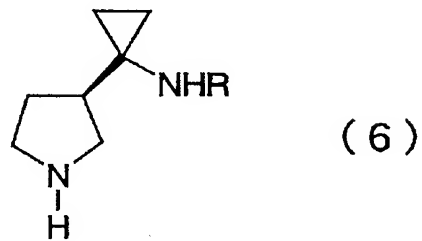
明 細 書

光学活性なシクロプロピルアミン誘導体の製造中間体およびその製造法

技術分野

[0001] 本発明は、キノロン化合物の置換基構築に有用な下記の式(6)

[0002] [化1]



[0003] (式中Rはアミノ基の保護基を示す。)

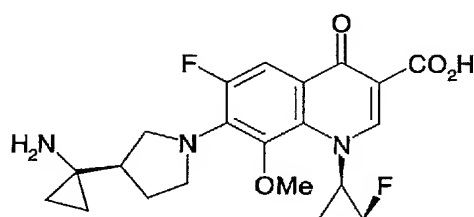
で表される光学活性シクロプロピルアミン誘導体の製造中間体の製造方法およびその製造中間体に関するものである。

背景技術

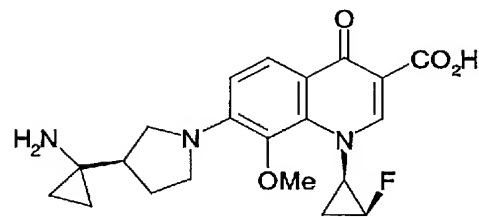
[0004] キノロンカルボン酸誘導体は合成抗菌剤として医療に汎用されている。一方、MRSAに代表される耐性菌が出現し、治療上の大きな障害になっている。キノロンカルボン酸誘導体は、MRSAに優れた殺菌力をしめすばかりでなく、耐性グラム陽性菌にも抗菌活性を示し、各種耐性菌の問題を解決できる化合物である。

このキノロンカルボン酸誘導体、例えば、下記のキノロンカルボン酸誘導体の7位置置換基の構築に、式(6)で表される光学活性化合物が重要である(特許文献1、2)。

[0005] [化2]



(特許文献1)



(特許文献2)

[0006] 光学活性な式(6)の化合物の製造方法は、種々知られている(特許文献1、2およ

び3)。

特許文献1: 国際公開第96/23782号パンフレット

特許文献2: 国際公開第2002/40478号パンフレット

特許文献3: 国際公開第96/39407号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、このような従来の製造方法では長い工程を要し、また光学活性体として取得するためにカラムクロマトグラフィー分割または晶析分割をする必要があり、工業的には問題が残っていた。

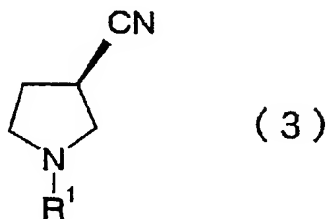
本発明の目的は、短工程でかつ光学分割することなく光学活性な式(6)の化合物を容易に合成できる製造中間体の製造方法およびその製造中間体を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、容易に入手可能な後述の光学活性ピロリジノール(1)から化合物(2)を経て得られるニトリル体(3)を、チタニウム(IV)試薬とアルキル金属化合物とから調製される反応試剤を反応させて化合物(4)を得、化合物(4)のアミノ基を保護基Rで保護して化合物(5)を得、次いで化合物(5)のアミノ基の保護基R¹を脱離すると、短工程で光学分割することなく光学活性な式(6)の化合物が得られることを見出し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明は、式(3)

[0010] [化3]

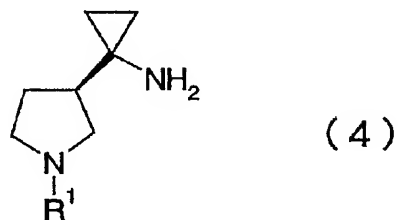


[0011] (式中、R¹はアミノ基の保護基を示す。)

で表される光学活性体に、チタニウム(IV)試薬とアルキル金属化合物とから調製さ

れる反応試剤を、所望によりルイス酸の存在下において、反応させることを特徴とする式(4)

[0012] [化4]

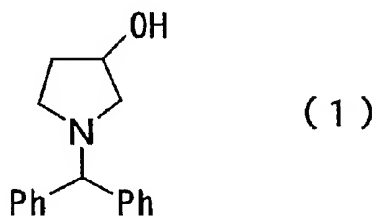


[0013] (式中、R¹は前記に同じ。)

で表される光学活性体またはその塩の製造方法を提供するものである。

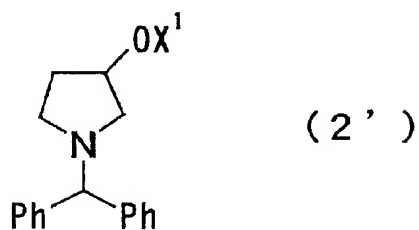
[0014] また、本発明は式(1)

[0015] [化5]



[0016] で表される化合物またはその光学活性体、式(2')

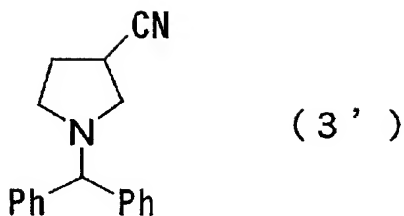
[0017] [化6]



[0018] (式中、X¹はメタンスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基を示す。)

で表される化合物またはその光学活性体、式(3')

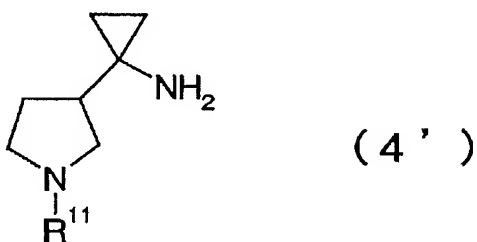
[0019] [化7]



[0020] で表される化合物またはその光学活性体を提供するものである。

[0021] さらに、本発明は、式(4')

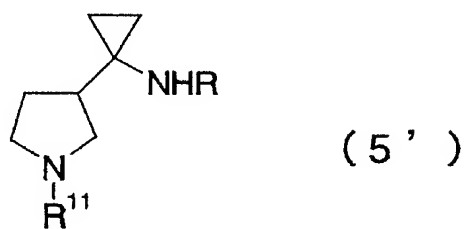
[0022] [化8]



[0023] (式中、 R^{11} はベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはそれらの塩および式(5')

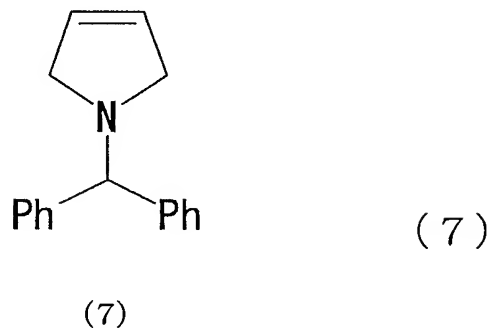
[0024] [化9]



[0025] (式中、 R^{11} はベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基を示し、Rはアミノ基の保護基を示す。)

で表される化合物またはその光学活性体、そして式(7)

[0026] [化10]



保持したままの光学活性化合物(4)を得、さらに該光学活性化合物(4)のアミノ基を保護基Rで保護して化合物(5)を製造する。

光学活性な式(6)の化合物は、この化合物(5)のアミノ基の保護基 R^1 を脱離することにより製造できる。

[0033] 化合物(1)は(3S)-ヒドロキシピロリジンとアルデヒド体もしくはケトン体とを縮合させて還元することにより容易に合成される。本反応はルイス酸を添加しても進行する。さらに(3S)-3-ヒドロキシピロリジンにハロゲン化アルキル(このアルキル基は、アリール基によって置換されていてもよい。)または酸クロリド、酸無水物等のアシル化剤を反応させても化合物(1)を得ることができる。これらの反応の溶媒としては反応を阻害しないものであればどの溶媒を用いてもよい。

また化合物(1)は、N-置換-3-ピロリン化合物を通常知られている不斉ヒドロボレーション反応(J. Org. Chem., 47, 5074(1982); J. Org. Chem., 51, 4296(1986); 特開2003-040863号公報; 特開2003-286255号公報)に付すことによって選択的に得ることができる。N-置換-3-ピロリン化合物のうちで、1-ジフェニルメチル-3-ピロリンはイソプロピルエーテルで晶析精製が可能であり、特に工業的に有利である。さらに、ここで使用されるN-置換-3-ピロリン化合物は、シス-1, 4-ジクロロ-2-ブテンとアルキルアミンまたはアラルキルアミンとを反応させて得ることができる。

[0034] また、アミノ基の保護基 R^1 としては、第三級ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロカルボニル基等のアルコキシカルボニル基; ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基; ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、第三級ブチロイル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基; ベンジル基、 α -メチルベンジル基、トリチル基、ジフェニルメチル(ベンズヒドリル)基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基; メトキシフェニル基; 第三級ブトキシカルボニルアミノ基等のアルコキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。保護基としては、ベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基

等が好ましく、特にジフェニルメチル基が好ましい。

[0035] 化合物(1)としては、1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン、特に(3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジンが好ましい。

[0036] 化合物(2)は通常行なわれる方法に従い、化合物(1)と置換基を有していてもよいアルキルスルホニルクロリドまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルクロリドとを塩基存在下に反応させて得ることが出来る。このようなアルキルスルホニルクロリドとしては、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等が挙げられる。また、アリールスルホニルクロリドとしては、フェニルスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられる。

化合物(2)は結晶であり、特開平1-143852号公報に記載されているようなカラムクロマトグラフィーでの精製を省略できるため工業的に極めて有用な化合物である。

化合物(2)としては、1-ジフェニルメチル-3-メシロキシピロリジン、1-ジフェニルメチル-3-トシロキシピロリジンが好ましい。特に、(3S)-1-ジフェニルメチル-3-メシロキシピロリジン、(3S)-1-ジフェニルメチル-3-トシロキシピロリジンが好ましい。

[0037] 化合物(3)は化合物(2)をシアノ化剤と反応させることにより製造できる。シアノ化剤としては青酸ナトリウム、青酸カリウム、テトラブチルアンモニウムシアニド等が挙げられる。反応溶媒は反応を阻害しないものであれば、どの溶媒を用いてもよい。

本反応は完全な立体反転を伴う反応であり、化合物(2)の立体構造は化合物(3)では完全に逆転する。

[0038] 化合物(3)の保護基 R^1 としては、ベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基等が好ましく、特にジフェニルメチル基が好ましい。3-シアノ-1-(1, 1-ジフェニルメチル)ピロリジンは結晶であり、精製が容易であり工業的に極めて有用な化合物である。

[0039] 化合物(4)は化合物(3)、チタニウム(IV)試薬とアルキル金属化合物とを反応させることで得られる。また、この反応にはルイス酸を添加してもよい。

チタニウム(IV)試薬およびアルキル金属化合物の使用量は、化合物(3)に対してチタニウム(IV)試薬は1-5倍モル、好ましくは1-3倍モル、エチルグリニャール試薬は2-20倍モル、好ましくは2-5倍モルでよい。また、ルイス酸を添加するときは

化合物(3)に対して0.5〜5倍モル、好ましくは1〜3倍モル使用するのが好ましい。

[0040] チタニウム試薬としてはチタニウム(IV)アルコキシド類がよく、チタニウム(IV)テトラアルコキシドや置換チタニウム(IV)トリアルコキシドを使用すればよいが、例えばチタニウム(IV)テトライソプロポキシドやメチルチタニウム(IV)トリイソプロポキシドやクロルチタニウム(IV)トリイソプロポキシド等が使用できる。これらのうちではチタニウム(IV)テトラアルコキシドが好ましく、特にチタニウム(IV)テトライソプロポキシドが好ましい。

[0041] アルキル金属化合物としては、グリニャール試薬やジアルキル亜鉛化合物を使用することができる。またアルキル金属化合物としては、エチル金属化合物が好ましく、エチルグリニャール試薬やジエチル亜鉛を使用するのが好ましい。アルキル金属化合物としてはアルキルグリニャール試薬を使用するのが好ましく、エチルグリニャール試薬を使用するのが好ましい。

エチルグリニャール試薬としてはエチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミドが使用でき、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等の溶液状態での使用も可能である。エチルグリニャール試薬としてはエチルマグネシウムブロミドが好ましい。

ジアルキル亜鉛化合物としてはジエチル亜鉛が好ましく、これは溶液状態で使用することができる。溶液状態で使用するときは、エーテル溶液あるいはテトラヒドロフラン溶液等として使用すればよい。

[0042] ルイス酸としてはトリフルオロボロン・エーテル錯体、例えばトリフルオロボロン・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロボロン・テトラヒドロフラン錯体、ハロゲン化金属、例えば塩化アルミニウム等、そして、ヨウ化リチウム等のアルカリ金属塩が挙げられるが、トリフルオロボロン・エーテル錯体が好ましい。

[0043] 溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系化合物、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族化合物または塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系化合物が挙げられるが、特にエーテル系溶媒が好ましい。

[0044] 反応温度は−30〜170℃、好ましくは0〜110℃の範囲で行われ、反応時間は化合物(3)、チタニウム(IV)試薬とエチルグリニャール試薬とを30分〜3時間反応させ

ればよい。ルイス酸を添加するときには、化合物(3)、チタニウム(IV)試薬とエチルグリニャール試薬を同時に添加するか、または一旦これらの3者を30分〜3時間反応させた後に添加するかのいずれかの方法で行うことができる。

- [0045] 反応は窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行う。化合物(3)、チタニウム(IV)試薬とエチルグリニャール試薬とを全て一度に混和して反応させてもよいし、チタニウム(IV)試薬とエチルグリニャール試薬を混和した後に化合物(3)を添加してもよい。また、ルイス酸添加時にナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド等のアルコキシドを添加してもよい。

化合物(4)は原料である化合物(3)の立体が完全に保持される。

- [0046] 化合物(4)としては、保護基 R^1 がベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基であるのが好ましい。

さらに、3-(1-アミノシクロプロピル)-1-(1, 1-ジフェニルメチル)ピロリジン、特に(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-(1, 1-ジフェニルメチル)ピロリジンが好ましい。

- [0047] 化合物(4)の塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩またはシュウ酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩等のカルボン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

- [0048] 化合物(5)は、化合物(4)のアミノ基を保護することにより合成される。アミノ基の保護基Rとしては、第三級ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロカルボニル基等のアルコキシカルボニル基;ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基;ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、第三級ブチロイル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基;ベンジル基、 α -メチルベンジル基、トリチル基、ジフェニルメチル(ベンズヒドリル)基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基;メトキシフェニル基;第三級ブトキシカルボニルアミノ基等のアルコキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。保護基Rとしては、アルコキシカルボニル基、アシル基が好ましい。

- [0049] 光学活性な式(6)の化合物は、化合物(5)のアミノ基の保護基 R^1 を脱離して製造さ

れる。

この脱離反応は、保護基の種類に応じて特開2002-322148号公報記載の方法を適宜用いればよい。保護基であるエステルは、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下における加水分解反応によればよい。ベンジルオキシカルボニル基のようなエステルである場合には、還元条件下による加水分解によればよい。

- [0050] 製造される光学活性シクロプロピルアミン誘導体(6)は、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩または光学活性ではないシュウ酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩等のカルボン酸塩等の有機酸塩にすると精製が容易であり、かつ光学純度を高めることができる点で好ましく、特に、シュウ酸塩、塩酸塩が好ましい。

実施例

- [0051] 以下に実施例を挙げて本発明を具体例に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

- [0052] 実施例1 (3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン

ベンゾフェノン(5.47g)をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフランに溶解した。チタニウム(IV)テトライソプロポキシド(13.3mL)を室温下で添加した。0.25時間後、テトラヒドロフラン(5.5mL)に溶解させた(3S)-3-ヒドロキシピロリジン(2.61g)を滴下し、室温下で1時間攪拌した。1時間後、ポリメチルヒドロシロキサン(5.8mL)を加え、攪拌した。19時間後28重量%水酸化ナトリウム水溶液(60mL)を加え0.5時間還流した。室温まで冷却後、トルエンを加え抽出した。分離した水層に再度トルエンを加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物(4.65g、収率61.2%)を得た。得られた目的物はイソプロピルアルコールで再結晶することによって精製した。

- [0053] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.72–1.78(1H, m), 2.12–2.26(2H, m), 2.44(1H, dd, $J=5.0, 10.4$ Hz), 2.62–2.64(1H, m), 2.76–2.81(1H, m), 4.21(1H, s), 4.31(1H, s), 7.14–7.45(10H, m)

- [0054] 実施例2 (3S)-1-ジフェニルメチル-3-メシロキシピロリジン

(3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン(1.10g)を塩化メチレン(11mL)に溶解した。トリエチルアミン(1.1mL)を滴下後、氷冷攪拌した。

メタンスルホンクロリド(0.5mL)を滴下後、室温まで昇温させた。3時間後、飽和炭酸水素ナトリウム(13mL)を滴下し、塩化メチレン層を抽出した。分離した水層に再度塩化メチレンを加え抽出後、全ての塩化メチレン層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。

硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、目的物(1.52g、定量的)を得た。

[0055] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.04–2.12(1H, m), 2.25–2.34(1H, m), 2.37–2.43(1H, m), 2.66–2.72(1H, m), 2.75–2.83(2H, m), 2.96(3H, s), 4.24(1H, s), 5.15–5.19(1H, m), 7.16–7.45(10H, m)

[0056] 実施例3 (3R)-3-シアノ-1-ベンジルピロリジン

(3S)-1-ベンジル-3-メシロキシピロリジン(2.56g)をアセトニトリル(3.6mL)に溶解した。テトラブチルアンモニウムシアニド(4.95g)を添加し、65°Cで6.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム(13mL)とトルエンを滴下し、有機層を抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物を淡黄色油状(1.42g、収率76.2%)として得た。

[0057] 実施例4 (3R)-3-シアノ-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジン

(3S)-1-ジフェニルメチル-3-メシロキシピロリジン(1.25g)をアセトニトリル(1.75mL)に溶解した。テトラブチルアンモニウムシアニド(1.87g)を添加し、65°Cで12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム(7mL)とトルエンを滴下し、有機層を抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物を白色結晶(0.766g、収率77.4%)として得た。

[0058] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.07–2.25(2H, m), 2.50–2.63(2H, m), 2.68–2.78(2H, m), 2.97–3.02(1H, m), 4.25(1H, s), 7.1

7-7. 45(10H, m)

[0059] 実施例5 (3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-(1, 1-ジフェニルメチル)ピロリジン

(3R)-3-シアノ-1-(1, 1-ジフェニルメチル)ピロリジン(0. 70g)をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフランに溶解した。チタニウム(IV)テトライソプロポキシド(0. 86mL)、エチルマグネシウムブロミド(1. 78mL、3mol/Lエーテル溶液)を室温下で添加した。0. 5時間後、トリフルオロボロン・ジエチルエーテル錯体(0. 67mL)を滴下し、室温下で攪拌した。18時間後2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え0. 25時間攪拌した。析出物をろ過後抽出した。分離した水層に再度酢酸エチルを加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物(0. 374g、収率48%)を得た。

[0060] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0. 36-0. 52(4H, m), 1. 56-1. 68(3H, m), 1. 90-1. 95(2H, m), 2. 35-2. 49(2H, m), 2. 50-2. 56(2H, m), 4. 13(1H, s), 7. 15-7. 45(10H, m)

[0061] 実施例6 (3R)-3-[1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]-1-(1, 1-ジフェニルメチル)ピロリジン

(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-(1, 1-ジフェニルメチル)ピロリジン(0. 34g)を第三級ブチルアルコール(1. 7mL)に溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(3. 0mL)を加え攪拌した。二炭酸ジ-第三級ブチル(0. 40mL)を添加し室温下で7時間攪拌した。クロロホルムを加え抽出した。分離した水層に再度クロロホルムを加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物(0. 336g、収率74%)を淡黄色結晶として得た。

[0062] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0. 63-0. 89(4H, m), 1. 44(9H, s), 1. 59-1. 65(1H, m), 1. 82-1. 96(1H, m), 2. 19-2. 60(5H, m), 4. 14(1H, m), 5. 19(1H, s), 7. 14-7. 45(10H, m)

[0063] 実施例7 (3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-ベンジルピロリジン

(3R)-3-シアノ-1-ベンジルピロリジン(1.40g)をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン(21.0mL)に溶解した。チタニウム(IV)テトライソプロポキシド(2.40mL)、エチルマグネシウムブロミド(5.00mL、3mol/Lエーテル溶液)を室温下で添加した。0.5時間後、トリフルオロボロン・ジエチルエーテル錯体(1.90mL)を滴下し、室温下で攪拌した。4時間後2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え0.25時間攪拌した。析出物をろ過後抽出した。分離した水層に再度酢酸エチルを加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、目的物の未精製体(1.65g)を得た。

[0064] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.35–0.55(4H, m), 1.62–1.69(3H, m), 1.90–1.96(2H, m), 2.39(1H, dd, $J=6.0, 9.2\text{Hz}$), 2.56–2.59(2H, m), 2.63(1H, dd, $J=7.6, 9.2\text{Hz}$), 3.59(2H, abq, $J=12.8, 23.2\text{Hz}$), 7.23–7.33(5H, m)

[0065] 実施例8 (3R)-3-[1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]-1-ベンジルピロリジン

未精製の(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-ベンジルピロリジン(1.65g)を第三級ブチルアルコール(8.3mL)に溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(15.0mL)を加え攪拌した。二炭酸ジ-第三級ブチル(2.60mL)を添加し室温下で12時間攪拌した。酢酸エチルを加え抽出した。分離した水層に再度酢酸エチルを加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物(0.675g、収率28%)を黄色油状として得た。

[0066] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.65–0.87(4H, m), 1.44(9H, s), 1.53–1.68(1H, m), 1.84–1.95(1H, m), 2.24–2.33(2H, m), 2.45–2.51(1H, m), 2.54–2.67(1H, m), 2.68–2.79(1H, m), 3.58(2H, s), 5.06(1H, brs), 7.24–7.32(5H, m)

[0067] 実施例9 (3R)-3-[1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]ピロリジン 1シユウ酸塩

脱ベンジル法

(3R)-3-[1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]-1-ベンジルピロリジン(2.90g、9.16mmol)をエタノール(29.0mL)に溶解し、5%パラジウム炭素をピロリジンの同量添加した。水素雰囲気下(常圧)、50℃で4時間攪拌した(参照特開2002-322148号公報)。原料消失後、放冷し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール(4.4mL)を加え、氷冷した。ここにシュウ酸二水和物(825mg、9.16mmol)を加え、イソプロピルエーテル(29.0mL)を加え、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を減圧乾燥し、目的物(2.18g、収率75.2%)を得た。

[0068] 脱ジフェニルメチル法

(3R)-3-[1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジン(250mg、0.64mmol)をエタノール(2.50mL)に溶解し、5%パラジウム炭素をピロリジンの同量添加した。水素雰囲気下(常圧)、50℃で3時間攪拌した(特開2002-322148号公報参照)。原料消失後、放冷し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール(0.38mL)を加え、氷冷した。ここにシュウ酸二水和物(57.6mg、0.64mmol)を加え、イソプロピルエーテル(2.50mL)を加え、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を減圧乾燥し、目的物(163.5mg、収率80.8%)を得た。

[0069] ^1H -NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 0.64(4H, s), 1.36(9H, s), 1.57-1.68(1H, m), 1.82-1.92(1H, m), 2.81-2.86(1H, m), 3.01-3.08(1H, m), 3.15-3.24(2H, m)

[0070] 実施例10 (3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン

(3S)-3-ヒドロキシピロリジン(2.0g)を氷冷下でアセトニトリル(10.0mL)に溶解した。トリエチルアミン(4.8mL)を添加し、アセトニトリル(10.0mL)に溶解させたブロモジフェニルメタン(5.7g)を滴下し、室温下で4.5時間攪拌した。反応後、不溶物をろ過し、水、トルエンを加えて有機層を抽出した。分離した水層に再度トルエンを加えて抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィーに付し、目的物(5.2g、収率89.7%)を得た。この

ものはヘキサン-酢酸エチル、アルコール-水等を使用して処理することで結晶化させることができる。

[0071] 実施例11 (3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン

(3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン(4.00g)を塩化メチレン(11mL)に溶解して氷冷下に攪拌した。トリエチルアミン(3.3mL)を滴下後、p-トルエンスルホンクロリド(3.61g)を滴下し、12時間室温で攪拌した。その後、40℃にて4.5時間攪拌した。原料が残存していたのでさらにトリエチルアミン(1.1mL)、p-トルエンスルホンクロリド(1.5g)を追加し、24時間攪拌した。反応液に水、クロロホルムを加え、有機層を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィーに付し、目的物(4.40g、収率68.5%)を得た。得られた目的物はイソプロピルアルコールで再結晶することにより精製した。

[0072] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.93–1.99(1H, m), 2.09–2.14(1H, m), 2.29–2.35(1H, m), 2.41(3H, s), 2.60–2.64(3H, m), 4.17(1H, s), 4.95–4.98(1H, m), 7.13–7.40(12H, m), 7.75 (2H, $J=7.6\text{Hz}$, d).

[0073] 参考例1 1-ジフェニルメチル-3-ピロリジン

シス-1, 4-ジクロロ-2-ブテン(15.4g)をメタノール(100.0mL)に溶解した。アミノジフェニルメタン(18.3g)、酢酸ナトリウム(16.4g)、ヨウ化カリウム(1.0g)を添加し、65℃で6.5時間攪拌した。反応液に塩化メチレンと1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて有機層を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えて加熱した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、結晶をろ過した。得られた結晶を更に少量のイソプロピルエーテルで洗浄することで目的物を白色結晶(11.62g、収率41%)として得た。

[0074] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.38(4H, s), 4.57(1H, s), 5.79(2H, s), 7.15(2H, $J=7.6\text{Hz}$, t), 7.27(4H, $J=7.6\text{Hz}$, t), 7.49 (4H, $J=7.6\text{Hz}$, d)

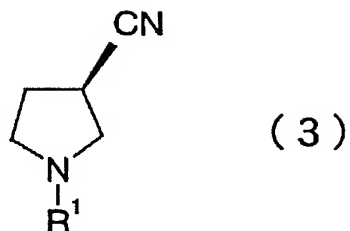
[0075] 実施例12 (3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン

水素化ホウ素ナトリウム (0.235mg) をアルゴン気流下でテトラヒドロフラン (2.0mL) に懸濁させ、氷冷した。光学活性な α -ピネン (0.63mL)、ボロントリフルオリド・エーテル錯体 (0.25mL) を滴下し、12時間攪拌した。ここに1-ジフェニルメチル-3-ピロリン (0.24g) を添加し、さらに9時間反応させた。その後30%過酸加水素水 (2mL)、6mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (2mL) を滴下して攪拌した。3時間後塩化メチレンで抽出し、抽出した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、目的物を (0.200g、収率79%) を得た。得られた目的物をHPLC分析 (ダイセルキラルパックAD-RH使用) にて分析した結果、光学純度は72%eeであった。

請求の範囲

[1] 式(3)

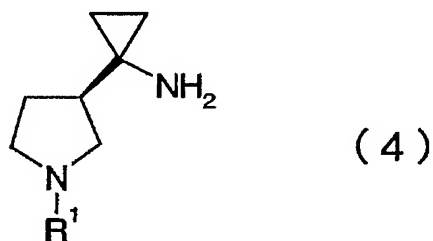
[化1]



(式中、R¹はアミノ基の保護基を示す。)

で表される光学活性体に、チタニウム(IV)試薬とアルキル金属化合物とから調製される反応試剤を、所望によりルイス酸の存在下において、反応させることを特徴とする式(4)

[化2]



(式中、R¹は前記に同じ。)

で表される光学活性体またはその塩の製造方法。

- [2] チタニウム(IV)試薬が、チタニウム(IV)アルコキサイドである請求項1に記載の製造方法。
- [3] チタニウム(IV)試薬が、チタニウム(IV)テトライソプロポキシド、メチルチタニウム(IV)トリイソプロポキシドまたはクロルチタニウム(IV)トリイソプロポキシドである請求項1に記載の製造方法。
- [4] アルキル金属化合物がエチル金属化合物である請求項1～3のいずれか1項記載の製造方法。
- [5] アルキル金属化合物が、アルキルグリニャール試薬またはジアルキル亜鉛である請

求項から1〜3のいずれか1項記載の製造方法。

- [6] アルキルグリニャール試薬がエチルグリニャール試薬である請求項5に記載の製造方法

。

- [7] エチルグリニャール試薬が、エチルマグネシウムクロリドまたはエチルマグネシウムブロミドである請求項6に記載の製造方法。

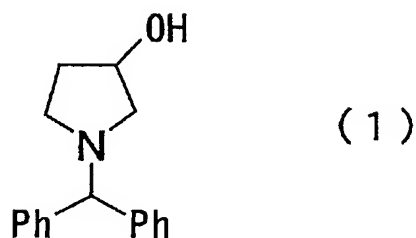
- [8] エチルグリニャール試薬が、エチルマグネシウムブロミドである請求項7に記載の製造方法。

- [9] アルキル金属化合物がジエチル亜鉛である請求項1〜3のいずれか1項記載の製造方法

。

- [10] 式(1)

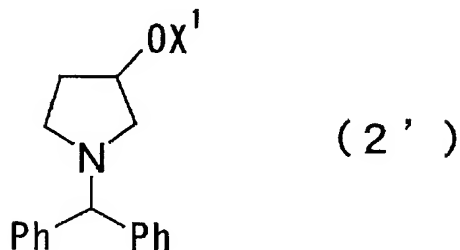
[化3]



で表される化合物またはその光学活性体。

- [11] 式(2')

[化4]

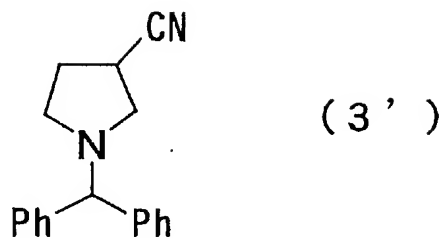


(式中、X¹はメタンスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基を示す。)

で表される化合物またはその光学活性体。

[12] 式(3')

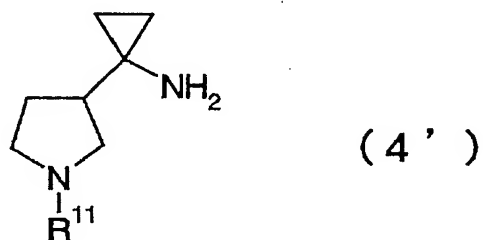
[化5]



で表される化合物またはその光学活性体。

[13] 式(4')

[化6]

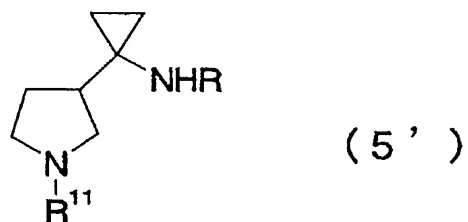


(式中、 R^{11} はベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはそれらの塩。

[14] 式(5')

[化7]

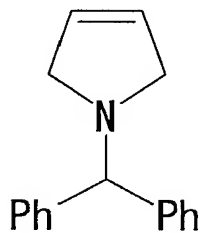


(式中、 R^{11} はベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基を示し、Rはアミノ基の保護基を示す。)

で表される化合物またはその光学活性体。

[15] 式(7)

[化8]



で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014368

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D207/09, 207/12, 207/16, 207/20, C07B53/00, C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D207/09, 207/12, 207/16, 207/20, C07B53/00, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 1-139577 A (Sankyo Co., Ltd.), 01 June, 1989 (01.06.89), Full text; particularly, referential example 4 (Family: none)	10 1-9, 11-15
X A	KOBAYASHI, Takashi et al., Novel 2-amino-1,4-dihydropyridine calcium antagonists. II. Synthesis and antihypertensive effects of 2-amino-1,4-dihydropyridine derivatives having N,N-dialkylaminoalkoxycarbonyl groups at 3-and/or 5-position, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, Vol.43, No.5, pages 797 to 817	10 1-9, 11-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October, 2004 (27.10.04)

Date of mailing of the international search report

16 November, 2004 (16.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014368

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 00/56718 A1 (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals, Inc.), 28 September, 2000 (28.09.00), Full text; particularly, examples 11, 13 & AU 200033247 A & JP 2003286266 A	11 1-10, 12-15
X A	JP 8-277284 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 October, 1996 (22.10.96), Full text; particularly, referential example C-7 & WO 96/23782 A1 & EP 807630 A1 & EP 1304329 A2 & US 5849757 A & NO 9703530 A & FI 9703207 A & KR 98701860 A & CN 1179155 A & TW 487701 A	14 1-13, 15
X A	WO 02/40478 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 May, 2002 (23.05.02), Full text; particularly, referential example 35 & EP 1336611 A1 & US 2004/0063754 A1 & JP 2004-269544 A & AU 200224050 A & NO 200302255 A & KR 2003060948 A & BR 200115326 A & CN 1486315 A	14 1-13, 15
X A	INAGAKI, Hiroaki et al., Synthesis and structure-activity relationships of 5-amino-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropan-1-yl]-8-methylquinolonecarboxylic acid antibacterials having fluorinated 7-[(3R)-3-(1-aminocyclopropan-1-yl)pyrrolidin-1-yl] substituents, Journal of Medicinal Chemistry, March 2003, Vol.46, No.6, pages 1005-1015	14 1-13, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014368

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014368

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

- (i) Claims 1-9 relate to a process for producing optically active 3-(1-aminocyclopropyl)pyrrolidines represented by the general formula (4) from optically active 3-cyanopyrrolidines represented by the general formula (3); claim 12 relates to 3-cyanopyrrolidines; and claim 13 relates to 3-(1-aminocyclopropyl)pyrrolidines,
- (ii) Claims 10 and 11 relate to pyrrolidines substituted with hydroxyl or sulfonyloxy at the 3-position,
- (iii) Claim 14 relates to pyrrolidines having 1-substituted aminocyclopropyl at the 3-position, and
- (iv) Claim 15 relates to 1-diphenylmethyl-3-pyrroline.

These inventions relate to neither one invention nor a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D207/09, 207/12, 207/16, 207/20, C07B53/00, C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D207/09, 207/12, 207/16, 207/20, C07B53/00, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 1-139577 A (三共株式会社) 1989.06.01, 全文、特に、参考例4 (ファミリーなし)	10 1-9, 11-15
X A	KOBAYASHI, Takashi et al., Novel 2-amino-1,4-dihydropyridine calcium antagonists. II. Synthesis and antihypertensive effects of 2-amino-1,4-dihydropyridine derivatives having N,N-dialkylaminoalkoxycarbonyl groups at 3- and/or 5-position, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, Vol. 43, No. 5, pp. 797-817	10 1-9, 11-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
27.10.2004

国際調査報告の発送日
16.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
新 留 素 子

4 P 2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 00/56718 A1 (三菱東京製薬株式会社) 2000. 09. 28, 全文、特に、実施例11, 13 & AU 200033247 A & JP 2003286266 A	11 1-10, 12-15
X A	JP 8-277284 A (第一製薬株式会社) 1996. 10. 22, 全文、特に、参考例C-7 & WO 96/23782 A1 & EP 807630 A1 & EP 1304329 A2 & US 5849757 A & NO 9703530 A & FI 9703207 A & KR 98701860 A & CN 1179155 A & TW 487701 A	14 1-13, 15
X A	WO 02/40478 A1 (第一製薬株式会社) 2002. 05. 23, 全文、特に、参考例35 & EP 1336611 A1 & US 2004/0063754 A1 & JP 2004-269544 A & AU 200224050 A & NO 200302255 A & KR 2003060948 A & BR 200115326 A & CN 1486315 A	14 1-13, 15
X A	INAGAKI, Hiroaki et al., Synthesis and structure-activity relationships of 5-amino-6-fluoro-1- [(1R,2S)-2- fluorocyclopropan-1-yl]-8-methylquinolonecarboxylic acid antibacterials having fluorinated 7-[(3R)-3-(1- aminocyclopropan-1-yl)pyrrolidin-1-yl] substituents, Journal of Medicinal Chemistry, March 2003, Vol.46, No.6, pp. 1005-1015	14 1-13, 15

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

i) 請求の範囲1-9は、式(3)で表される光学活性3-シアノピロリジン化合物から、式(4)で表される光学活性3-(1-アミノシクロプロピル)ピロリジン化合物を製造する方法の発明であり、請求の範囲12は、3-シアノピロリジン化合物、請求の範囲13は、3-(1-アミノシクロプロピル)ピロリジン化合物の発明である。

ii) 請求の範囲10, 11は、3位にヒドロキシル基又はスルホニルオキシ基が置換したピロリジン化合物の発明である。

iii) 請求の範囲14は、3位に、1-置換アミノシクロプロピル基を有するピロリジン化合物の発明である。

iv) 請求の範囲15は、1-ジフェニルメチル-3-ピロリンの発明である。

これらは、一の発明であるとも、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとも認められない。